

M/S : médecine sciences



## Défaut d'exocytose des granules lytiques

Plusieurs causes, un même effet

## Defect in lytic granule exocytosis

Several causes, a same effect

Gaël Ménasché, Mickaël Ménager, Françoise Le Deist, Alain Fischer et Geneviève de Saint Basile

Volume 22, numéro 8-9, août–septembre 2006

Immunologie

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/013784ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences  
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)  
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Ménasché, G., Ménager, M., Le Deist, F., Fischer, A. & de Saint Basile, G. (2006).  
Défaut d'exocytose des granules lytiques : plusieurs causes, un même effet. *M/S : médecine sciences*, 22(8-9), 733–738.

Résumé de l'article

Une réponse immune exagérée, incontrôlée et le plus souvent fatale, connue sous le nom de syndrome hémophagocytaire (SH), est associée à un défaut de la fonction cytotoxique des lymphocytes T et *natural killer* (NK). Les anomalies moléculaires responsables, qui sont multiples, mettent en cause dans la plupart des cas un effecteur indispensable au fonctionnement de la machinerie lytique des lymphocytes. L'étude des lymphocytes cytotoxiques déficients en l'un ou l'autre de ces effecteurs apporte des éléments nouveaux quant à l'agencement des étapes clés de la sécrétion du contenu des granules lytiques au contact de la cellule cible. Des mécanismes moléculaires proches semblent contrôler la sécrétion vésiculaire au niveau des synapses immunologique et neurologique. D'autres effecteurs de la cytotoxicité ou du contrôle de l'homéostasie lymphocytaire à l'origine de SH doivent encore être caractérisés. Quant aux mécanismes précis de l'intervention de cette voie cytotoxique dans le maintien de l'homéostasie lymphocytaire (terminaison d'une réponse immune), ils demeurent à élucider.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2006

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

érudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

<https://www.erudit.org/fr/>

> Une réponse immune exagérée, incontrôlée et le plus souvent fatale, connue sous le nom de syndrome hémophagocytaire (SH), est associée à un défaut de la fonction cytotoxique des lymphocytes T et *natural killer* (NK). Les anomalies moléculaires responsables, qui sont multiples, mettent en cause dans la plupart des cas un effecteur indispensable au fonctionnement de la machinerie lytique des lymphocytes. L'étude des lymphocytes cytotoxiques déficients en l'un ou l'autre de ces effecteurs apporte des éléments nouveaux quant à l'agencement des étapes clés de la sécrétion du contenu des granules lytiques au contact de la cellule cible. Des mécanismes moléculaires proches semblent contrôler la sécrétion vésiculaire au niveau des synapses immunologique et neurologique. D'autres effecteurs de la cytotoxicité ou du contrôle de l'homéostasie lymphocytaire à l'origine de SH doivent encore être caractérisés. Quant aux mécanismes précis de l'intervention de cette voie cytotoxique dans le maintien de l'homéostasie lymphocytaire (terminaison d'une réponse immune), ils demeurent à élucider. <

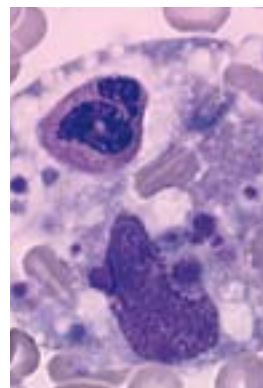
### La fonction cytotoxique des lymphocytes, un acteur de l'homéostasie lymphocytaire

Le système immunitaire est soumis principalement à deux types de sollicitations. Celle des antigènes du soi, d'une part, qui sont exprimés de façon permanente dans l'organisme, et pour lesquels le système immunitaire doit en permanence prévenir l'émergence de réponses auto-immunes. Un défaut de ce contrôle est à l'origine de maladies auto-immunes. Celle des antigènes « étrangers », d'autre part, notamment des pathogènes (virus, bactéries, parasites) qui vont activer, en règle de façon aiguë et transitoire, le système immunitaire. Un certain nombre de mécanismes sont mis en jeu à l'issue de la réaction immunitaire pour ramener à un

## Défaut d'exocytose des granules lytiques

Plusieurs causes, un même effet

Gaël Ménasché, Mickaël Ménager,  
Françoise Le Deist, Alain Fischer,  
Geneviève de Saint Basile



InsERM U768,  
Hôpital Necker-  
Enfants-Malades,  
149, rue de Sèvres,  
75015 Paris, France.  
[sbasile@necker.fr](mailto:sbasile@necker.fr)

état d'équilibre ce système immunitaire. Chez

l'homme, un de ces mécanismes de contrôle dépend de la fonction cytotoxique des lymphocytes, dont le défaut conduit à un « syndrome hémophagocytaire » (SH) [1]. Au cours du SH, on observe une réponse immune exagérée et mal contrôlée, caractérisée par une prolifération et une activation très importante des lymphocytes T (surtout CD8) et des macrophages (Figure 1). Ces lymphocytes T activés sécrètent des quantités très importantes d'INFγ qui entraînent une activation macrophagique, comme en témoignent les images d'hémophagocytose caractéristiques (Figure 2) et la sécrétion importante de cytokines pro-inflammatoires (IFNγ, IL6, TNFα) [2]. Lymphocytes et macrophages activés infiltrant progressivement les différents organes, entraînant une nécrose tissulaire massive, une atteinte multiviscérale et le décès des patients en l'absence de traitement immunosuppresseur. Seule l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques permet de prévenir les récives [3]. L'importance de la fonction cytotoxique des lymphocytes dans ce processus a été démontrée par l'existence d'une forme héréditaire de SH, la lymphohistiocytose familiale de type 2 (FHL2), qui résulte d'un défaut en perforine [4], un composant essentiel du granule lytique des cellules cytotoxiques qui induit, en synergie avec les granzymes A et B, la mort des cellules cibles par apoptose.

Article reçu le 24 avril 2006, accepté le 16 juin 2006.

## Comment relier fonction cytotoxique et homéostasie lymphocytaire ?

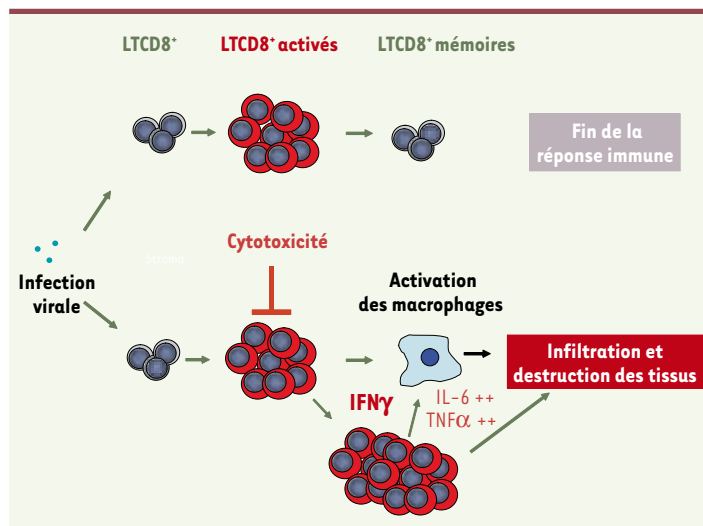
L'étude chez la souris présentant un déficit en perforine permet d'approcher les mécanismes physiopathologiques à l'origine du SH. Les souris dont le gène de la perforine a été invalidé (modèle de lymphohistiocytose de type 2) ne développent pas spontanément de pathologie immunitaire, même lorsqu'elles sont maintenues en élevage non protégé. Cependant, lorsque ces souris sont infectées par certains virus comme le virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV), elles développent tous les signes caractéristiques du syndrome hémophagocytaire, et meurent trois semaines après l'infection, avec une infiltration tissulaire massive des différents organes par des lymphocytes T et des macrophages activés [5, 6]. Dans les mêmes conditions, les souris sauvages contrôlent l'infection. Une étude fine des mécanismes en cause [6] met en évidence le rôle essentiel de la population lymphocytaire T CD8 et de la sécrétion très importante d'INF $\gamma$  dans la genèse de ce processus. En effet, seule la déplétion en lymphocytes CD8 permet à ces souris déficientes en perforine de survivre après infection. La déplétion en lymphocytes T CD4 ou en cellules *natural killer* n'a pas d'effet. De même, parmi les différentes cytokines dont la sécrétion est

augmentée au cours du syndrome hémophagocytaire (TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , IL-6, INF $\alpha$ , IL-18), seule la neutralisation de l'INF $\gamma$  permet une survie de ces souris.

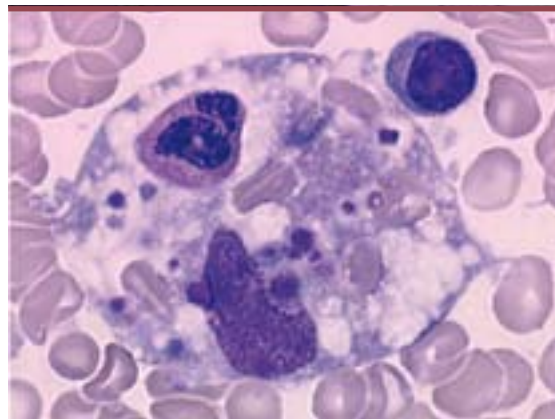
Les mécanismes précis permettant à cette voie cytotoxique de contrôler la réponse immune restent cependant mal compris. Il est très probable qu'un des mécanismes utilisés est la lyse des cellules présentatrices d'antigène (APC) par les cellules T cytotoxiques (CTL) activées, son défaut favorisant la persistance de l'activation lymphocytaire. Plusieurs notions indiquent cependant que ce mécanisme n'est pas suffisant pour expliquer la dérégulation immunitaire très importante observée dans ce contexte, suggérant que d'autres mécanismes sont en jeu [6-8]. Un rôle de la voie cytotoxique dans l'apoptose des lymphocytes cytotoxiques n'a pas été pour l'instant clairement démontré. Une activité cytotoxique exercée *in trans* permettrait une fonction fratricide. Cette hypothèse s'appuie sur l'observation faite *in vitro* de la capacité des lymphocytes cytotoxiques à capturer des complexes MHC-peptide au moment du contact avec l'APC, les rendant transitoirement cibles pour d'autres CTL [9-11]. Il est également possible que cette fonction cytotoxique soit utilisée par des cellules T régulatrices, dont le défaut fonctionnel participerait à cette dérégulation homéostatique [12].

## CHS, Rab27a et Munc13-4 désignent des étapes clés de l'exocytose des granules cytotoxiques

Le défaut de contrôle de l'homéostasie lymphocytaire que représente le SH est observé dans plusieurs pathologies héréditaires, en association ou non avec une hypopigmentation. C'est le cas en particulier du syndrome de Chediak-Higashi (CHS), du syndrome



**Figure 1. Modélisation de la réponse immune à un virus en situation normale et au cours du syndrome hémophagocytaire résultant d'un défaut d'activité cytotoxique des lymphocytes.** En réponse à une infection virale, les lymphocytes spécifiques d'antigène subissent une expansion massive, et utilisent leur fonction cytotoxique et la sécrétion de cytokines telles que l'INF $\gamma$  pour éliminer efficacement les cellules infectées. Conjointement à la baisse de la quantité d'antigène disponible, la plupart des cellules T effectrices meurent, et il ne persiste que quelques cellules mémoires. Au contraire, un défaut d'activité cytotoxique dépendante des granules lytiques entraîne une expansion très importante de la population lymphocytaire effectrice, qui sécrète alors une très grande quantité d'INF $\gamma$ . L'INF $\gamma$  active secondairement les macrophages qui produisent des quantités importantes de cytokines pro-inflammatoires. Lymphocytes et macrophages activés envahissent différents organes, conduisant à une nécrose massive des tissus et des organes.



**Figure 2. Image d'hémophagocytose.** Macrophage activé ayant phagocyté *in vivo* des globules rouges, des plaquettes et un polynucléaire, processus dénommé « hémophagocytose ».

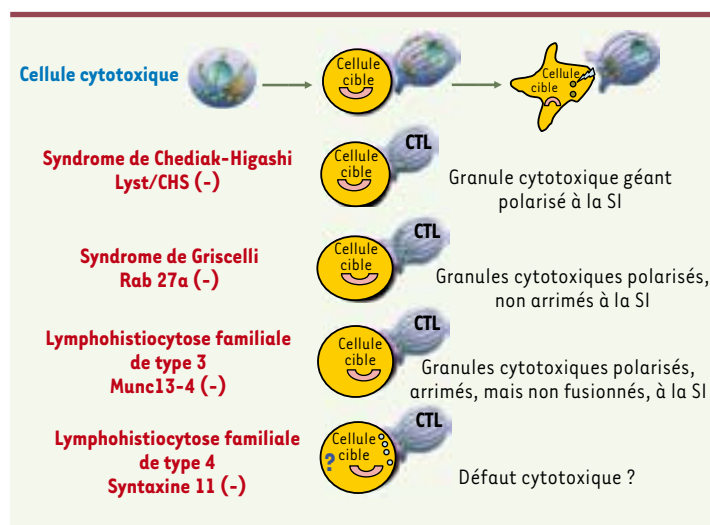
de Griscelli (GS) ou, encore, des différentes formes génétiques de lymphohistiocytose familiale (FHL). La caractérisation des causes moléculaires responsables de ces pathologies a permis d'identifier de nouveaux effecteurs impliqués dans le fonctionnement de la machinerie lytique des lymphocytes T et NK (Figure 3). Un de ces effecteurs indispensables à la fonction cytotoxique est la protéine CHS, dont les anomalies provoquent le syndrome de Chediak-Higashi, ou son modèle murin, la souris beige. Un défaut en CHS est associé à la présence de granules cytotoxiques géants, capables d'être transportés vers la synapse immunologique (SI) au contact de la cellule cible, mais incapables de libérer leur contenu lytique [13]. Bien que l'identification de cette protéine remonte à une dizaine d'années, sa fonction précise reste inconnue. Sa très grande taille (> 400 kDa) explique en partie la difficulté de son étude. La présence de grosses granulations de nature lysosomale résultant d'un défaut en CHS suggère la participation de cette protéine dans les mécanismes de

fusion ou de fission membranaire entre différents compartiments vésiculaires intracellulaires. Une expression de CHS est détectable dans de nombreux autres tissus : mélanocytes, fibroblastes, cellules tubulaires rénales, mais également cellules de Schwann et neurones. Son défaut rend compte de l'hypopigmentation qui caractérise ce syndrome, et peut-être également d'autres défauts fonctionnels, en particulier neurologiques, qui semblent apparaître au cours du temps [14].

Un deuxième effecteur clé de la machinerie lytique est la GTPase Rab27a, un membre de la famille des protéines Rab impliquée dans le transport vésiculaire. Son défaut est responsable du syndrome de Griscelli de type 2. Nous avons pu montrer que les lymphocytes cytotoxiques déficients en Rab27a étaient incapables de libérer le contenu de leurs granules lytiques, en raison, probablement, d'un défaut dans le transport terminal ou l'arrimage de ces granules à la membrane plasmique du lymphocyte, au niveau du contact cellulaire avec la cellule cible [15]. Comme celle de la protéine CHS, l'expression de Rab27a n'est pas restreinte aux lymphocytes. Au niveau des mélanocytes de la peau, Rab27a dirige le transport des mélanosomes contenant le pigment en périphérie de la cellule, et son déficit rend compte de l'hypopigmentation qui caractérise le syndrome de Griscelli [16]. Dans un certain nombre de tissus, comme dans le système nerveux, la fonction de Rab27a semble pouvoir être compensée par celle d'une isoforme très proche, Rab27b. Cela permet d'expliquer que l'expression de la pathologie soit essentiellement immunitaire et mélanocytaire.

De plus, l'observation de certains patients présentant l'anomalie pigmentaire caractéristique du syndrome de Griscelli, sans pour autant développer un syndrome hémophagocytaire, nous a permis de mettre en évidence la responsabilité d'effecteurs de la protéine Rab27a, dans ces formes phénotypiquement différentes du syndrome de Griscelli (types 1 et 3). Des anomalies de la mélanophiline [17], l'effecteur de Rab27a dans le mélanocyte, ou de son partenaire la myosine Va [18], observées chez les patients ayant un syndrome de Griscelli de type 3 et 1, respectivement, affectent l'interaction de ces protéines entre elles. Elles conduisent à un même défaut de transport des mélanosomes en périphérie des mélanocytes vers les kératinocytes adjacents, et donc à une hypopigmentation de la peau.

L'identification d'une des causes moléculaires à l'origine de la lymphohistiocytose familiale de type 3 (FHL3) nous a permis de caractériser un troisième effecteur de cette voie d'exocytose des granules lytiques, la protéine Munc13-4 [19]. La fonction de Munc13-4 est indispensable aux granules lytiques arrimés au niveau de la synapse immunologique pour leur permettre de fusionner avec la membrane plasmique, et ainsi libérer leur contenu lytique. Munc13-4 joue un rôle de facteur d'amorçage de la fusion membranaire, une fonction très proche de celle décrite au niveau de la synapse



**Figure 3.** Distribution des granules cytotoxiques dans des CTL contrôles, et dans des CTL de patients présentant différents défauts génétiques liés à une anomalie de la fonction cytotoxique. **A.** Distribution des granules cytotoxiques (sphères vertes) sur le réseau de microtubules (lignes) dans des cellules T cytotoxiques (CTL) non conjuguées (à gauche). Après reconnaissance d'une cellule présentatrice d'antigène par une CTL et formation d'un conjugué entre les deux cellules (au milieu), les granules cytotoxiques se déplacent le long des microtubules vers le centre organisateur de microtubules (MTOC, en bleu), et polarisent avec lui vers le point de contact cellulaire où se forme la synapse immunologique (SI). La sécrétion du contenu des granules induit l'apoptose de la cellule cible (à droite). **B.** Représentation des différents défauts cytotoxiques dans les CTL de patients présentant une mutation de Rab27a, de CHS/LYST, de Munc13-4 ou de la syntaxine 11, et conjugués avec une cellule cible. L'existence d'un défaut cytotoxique associé à une anomalie de la syntaxine 11 doit encore être démontrée.

neurologique pour d'autres membres de la famille Munc13, qui semblent indispensables à l'exocytose des vésicules synaptiques contenant les neurotransmetteurs [20].

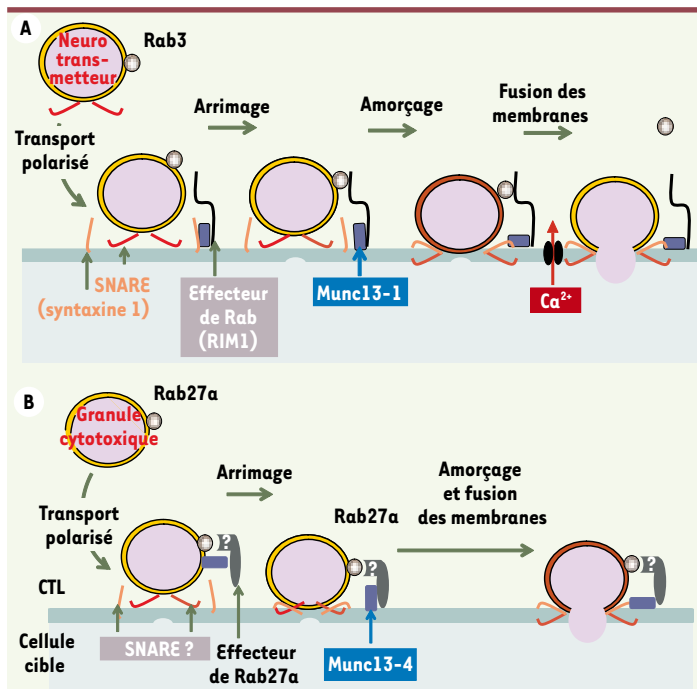
Récemment, une autre forme héréditaire du SH, la lymphohistiocytose familiale de type 4 (FHL4), a été associée à un défaut moléculaire de la syntaxine 11 [21]. Cette protéine appartient à la famille des SNARE (*soluble N-ethyl-maleimide-sensitive factor attachment pro-*

*tein receptors*), qui régulent la fusion membranaire entre les différents compartiments intracellulaires. Contrairement à tous les autres défauts moléculaires identifiés responsables d'un SH héréditaire, la syntaxine 11 pourrait ne pas être impliquée directement dans l'activité cytotoxique des lymphocytes T. Cette protéine semble d'ailleurs plus volontiers exprimée dans les cellules myéloïdes que lymphoïdes. Son expression dans les cellules présentatrices d'antigène pourrait lui permettre de participer indirectement à la fonction cytotoxique, par le biais du contact entre cellule présentatrice d'antigène et cellule T cytotoxique. Il est également possible que la syntaxine 11 régule l'homéostasie lymphocytaire par un mécanisme autre, révélé par cette pathologie immunitaire héréditaire, qu'il reste à caractériser.

### Des mécanismes d'exocytose communs à la synapse immunologique et à la synapse neurologique

L'analogie entre les mécanismes qui régulent l'exocytose des vésicules à la synapse immunologique (SI) et ceux utilisés au niveau de la synapse neurologique (SN) mérite d'être soulignée (Figure 4A). Il faut remarquer que les contraintes fonctionnelles de ces deux types de synapses sont proches. Il s'agit dans les deux cas de rendre disponible rapidement, de façon transitoire, en un lieu précis et uniquement en ce lieu (au contact d'une « cible fonctionnelle »), le contenu actif de quelques vésicules parmi un large *pool* de vésicules en attente. Dans les deux situations, la sécrétion est régulée par un signal d'activation et doit pouvoir être répétée par une même cellule avec la même efficacité. Ce sont des protéines Rab, en particulier Rab3 au niveau de la SN et Rab27 au niveau de la SI qui, recrutées au niveau de la membrane vésiculaire, assurent le transport des vésicules à la synapse. À la SN, Rab3 interagit avec des partenaires spécifiques (comme RIM1, *Rab3-interacting molecule 1*) et des facteurs d'arrimage déjà présents au niveau de la zone active de la membrane présynaptique [22], assurant une localisation très précise des vésicules synaptiques au site de sécrétion. Les vésicules arrivées sont ensuite rendues compétentes pour la fusion au cours d'une étape d'amorçage dépendante d'un membre de la famille Munc13. Munc13-1 au niveau de la SN favorise l'ouverture conformationnelle de la syntaxine 1 et la formation en *trans* d'un complexe tripartite entre les protéines SNARE ancrées sur les vésicules (v-SNARE), et celles présentes au niveau de la membrane présynaptique (t-SNARE) [23, 24] (Figure 4A). La formation de ce complexe permet le rapprochement des deux membranes, puis la fusion, dépendante du calcium, des bicouques lipidiques. En agissant sur le quantum de vésicules prêtes à excréter leur contenu en réponse à l'influx calcique, Munc13-1 participe également à la plasticité neuronale [20].

L'étude du mécanisme conduisant à l'exocytose des granules cytotoxiques au niveau de la SI laisse entrevoir une séquence d'événements similaire : la stimulation des lymphocytes cyto-



**Figure 4. Modélisation du rôle des protéines Rab et Munc13 dans l'exocytose régulée au niveau de la synapse neurologique (SN) et de la synapse immunologique (SI).** **A.** À la synapse neurologique, Rab3 est recrutée au niveau de la membrane de la vésicule présynaptique et participe à son transport jusqu'à la zone active de la synapse. Rab3 interagit alors avec son effecteur, RIM1 (*Rab3-interacting molecule 1*), prépositionné avec Munc13-1 au niveau de la membrane plasmique, permettant ainsi l'arrimage des vésicules à la membrane présynaptique. La fusion est déclenchée par l'action concertée de SNARE (*soluble N-ethyl-maleimide-sensitive factor attachment protein receptors*) et de Munc13-1. Les protéines SNARE, présentes sur chacun des partenaires de fusion, forment des ponts protéiques qui rapprochent les membranes en cours de fusion, une réaction déclenchée par Munc13-1. Après la fusion membranaire, les SNARE retrouvent leur état initial, avec l'aide d'autres effecteurs, pour constituer le cycle des SNARE. De même, Rab3 se détache de la membrane vésiculaire pour effectuer un nouveau cycle (cycle des Rab). **B.** Au niveau de la synapse immunologique, Rab27a semble recrutée au niveau de la vésicule cytotoxique et, en interagissant avec un (des) effecteur(s) non encore identifié(s), permettrait le transport et l'arrimage de vésicules à la SI. C'est par l'intermédiaire de ce transport vésiculaire que Munc13-4 atteint la SI nouvellement formée au point de contact entre CTL et cellule cible. Munc13-4 est impliqué dans l'étape d'amorçage de la fusion des vésicules, étape qui suit l'arrimage et précède la fusion à proprement parler des vésicules avec la membrane plasmique. Les membres de la famille SNARE impliqués à cette étape au niveau de la SI doivent encore être identifiés.



toxiques, par reconnaissance de l'antigène que leur présente la cellule cible, induit la polarisation du centre organisateur des microtubules (MTOC), de l'appareil de Golgi et des granules cytotoxiques vers la zone de contact membranaire entre cellule cytotoxique et cellule présentatrice d'antigène [10]. C'est au cours de cette activation que Rab27a serait recrutée sur les granules cytotoxiques polarisés (Figure 4B). Le transport et l'arrimage des granules cytotoxiques à la SI fait intervenir un effecteur de Rab27a encore inconnu. De même, par analogie avec les mécanismes décrits au niveau de la SN, Munc13-4 devrait agir au niveau de la SI, en aval de Rab27a, pour préparer la phase de fusion membranaire du granule avec la membrane plasmique, en interagissant avec un membre de la famille des SNARE. L'interaction entre Munc13-4 et Rab27a récemment mise en évidence [25] pourrait également être impliquée dans cette étape. Enfin, une caractéristique essentielle de la SI est sa nature transitoire, et surtout sa localisation éminemment labile qui dépend du lieu de contact avec la cellule cible, une différence notable avec la SN. C'est peut-être pour s'adapter à cette variabilité que Munc13-4 n'est pas prélocalisée au niveau de la membrane plasmique, comme l'est Munc13-1, mais est transportée par le biais du trafic vésiculaire vers le site de sécrétion formé *de novo*.

## Conclusions et perspectives

La sécrétion des granules lytiques des lymphocytes est une fonction essentielle du système immunitaire, en raison de sa participation à la défense de l'organisme contre des cellules tumorales ou infectées, mais également dans la régulation de la réponse immune. D'autres effecteurs de cette voie cytotoxique devraient être à l'origine de SH non encore caractérisés sur le plan moléculaire. Inversement, la caractérisation moléculaire de SH non associés à un défaut cytotoxique devrait révéler d'autre(s) voie(s) de contrôle de l'homéostasie lymphocytaire. Les mécanismes régulateurs précis mis en œuvre restent imparfaitement compris. Cependant, l'importance de la sécrétion exagérée d'IFN $\gamma$  dans le processus du SH incite à tenter de cibler les effecteurs de cette molécule dans le traitement des SH. Enfin, la compréhension des mécanismes physiopathologiques à l'origine des SH héréditaires devrait aider à mieux appréhender les mécanismes pouvant conduire au développement d'un syndrome hémophagocytaire acquis, tel qu'il peut être observé au cours de certaines infections virales comme l'infection par le virus Epstein-Barr ou, comme cela a très récemment été proposé, par le virus *influenza* responsable de la grippe aviaire [26, 27]. ♦

## SUMMARY

### Defect in lytic granule exocytosis : several causes, a same effect

An *in vivo* disturbance of lymphocyte homeostasis occurs during the course of the hemophagocytic syndrome (HS). HS is a severe

and often fatal syndrome resulting from potent and uncontrolled activation and proliferation of T-lymphocytes, mainly polyclonal CD8 lymphocytes, leading to excessive macrophage activation, high level of proinflammatory cytokine production and multiple deleterious effects. The onset of HS characterizes several inherited disorders in humans. In most of these conditions, the molecular defect impairs the granule-dependent cytotoxic activity of lymphocytes, thus highlighting the determinant role of this function in driving back the immune system to a state of equilibrium following infection. Several lines of evidence suggest that an increase in the expansion phase rather than a decrease in the contraction phase of the CD8 $^{+}$  T cells population characterizes the HS. Failure to kill antigen presenting cells through a transaction mechanism of cytotoxic cells should favor a sustained response, although the mechanism may be more complex than simple decrease of antigen load. Defect in the granule dependent cytotoxic function of lymphocytes result from perforin mutation in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 2, from Munc13-4 (UNC13D) mutation in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3, from Rab27a mutation in Griscelli syndrome type 2, and from CHS/LYST mutation in Chediak-Higashi syndrome. The characterization of the molecular causes leading to these conditions identified Rab27a and Munc13-4 as two critical effectors of the exocytic machinery, required for the terminal transport/docking or priming of the cytotoxic granules, respectively. Different members of the Rab and Munc13 family of proteins are also used in neurotransmitter release at the neurological synapse, highlighting the similarity of the mechanisms regulating both secretory pathways. Future investigations regarding HS will continue to elucidate this exocytic pathway machinery and improve our understanding of how it finely regulates the immune response, an area that is likely to be useful for therapeutic intervention. ♦

## REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier l'Inserm, l'ANR et l'AP-HP, qui soutiennent nos travaux.

## RÉFÉRENCES

1. Menasche G, Feldmann J, Fischer A, de Saint Basile G. Primary hemophagocytic syndromes point to a direct link between lymphocyte cytotoxicity and homeostasis. *Immunol Rev* 2005 ; 203 : 165-79.
2. Henter JL, Elinder G, Soder O, et al. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1991 ; 78 : 2918-22.
3. Ouachee-Chardin M, Elie C, de Saint Basile G, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis : a single-center report of 48 patients. *Pediatrics* 2006 ; 117 : e743-50.
4. Stepp S, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999 ; 286 : 1957-9.
5. Matloubian M, Suresh M, Glass A, et al. A role for perforin in downregulating T-cell responses during chronic viral infection. *J Virol* 1999 ; 73 : 2527-36.
6. Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, Marrack P. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) : CD8 $^{+}$  T cells and interferon gamma are essential for the disorder. *Blood* 2004 ; 104 : 735-43.
7. Badovinac VP, Harty JT. CD8 $^{+}$  T-cell homeostasis after infection : setting the « curve ». *Microbes Infect* 2002 ; 4 : 441-7.
8. Kagi D, Odermatt B, Mak TW. Homeostatic regulation of CD8 $^{+}$  T cells by perforin. *Eur J Immunol* 1999 ; 29 : 3262-72.
9. Huang JF, Yang Y, Sepulveda H, et al. TCR-mediated internalization of peptide-MHC complexes acquired by T cells. *Science* 1999 ; 286 : 952-4.
10. Stinchcombe JC, Bossi G, Booth S, Griffiths GM. The immunological synapse of CTL contains a secretory domain and membrane bridges. *Immunity* 2001 ; 15 : 751-61.
11. Hudrisier D, Riond J, Mazarguil H, et al. Cutting edge : CTLs rapidly capture membrane fragments from target cells in a TCR signaling-dependent manner. *J Immunol* 2001 ; 166 : 3645-9.
12. Grossman WJ, Verbsky JW, Barchet W, et al. Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death. *Immunity* 2004 ; 21 : 589-601.

13. Nagle DL, Karim MA, Woolf EA, *et al.* Identification and mutation analysis of the complete gene for Chediak-Higashi syndrome. *Nat Genet* 1996 ; 14 : 307-11.
14. Tardieu M, Lacroix C, Neven B, *et al.* Progressive neurologic dysfunctions 20 years after allogeneic bone marrow transplantation for Chediak-Higashi syndrome. *Blood* 2005 ; 106 : 40-2.
15. Menasche G, Pastural E, Feldmann J, *et al.* Mutations in Rab27a cause Griscelli syndrome associated with hemophagocytic syndrome. *Nat Genet* 2000 ; 25 : 173-6.
16. Bahadoran P, Aberdam E, Mantoux F, *et al.* Rab27a. A key to melanosome transport in human melanocytes. *J Cell Biol* 2001 ; 152 : 843-50.
17. Menasche G, Ho CH, Sanal O, *et al.* Griscelli syndrome restricted to hypopigmentation results from a melanophilin defect (GS3) or a MYO5A F-exon deletion (GS1). *J Clin Invest* 2003 ; 112 : 450-6.
18. Pastural E, Barrat FJ, Dufourcq-Lagelouse R, *et al.* Griscelli disease maps to chromosome 15q21 and is associated with mutations in the myosin-Va gene. *Nat Genet* 1997 ; 16 : 289-92.
19. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, *et al.* Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell* 2003 ; 115 : 461-73.
20. Rosenmund C, Sigler A, Augustin I, *et al.* Differential control of vesicle priming and short-term plasticity by Munc13 isoforms. *Neuron* 2002 ; 33 : 411-24.
21. zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, *et al.* Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet* 2005 ; 14 : 827-34.
22. Betz A, Thakur P, Junge HJ, *et al.* Functional interaction of the active zone proteins Munc13-1 and RIM1 in synaptic vesicle priming. *Neuron* 2001 ; 30 : 183-96.
23. Chen YA, Scheller RH. SNARE-mediated membrane fusion. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001 ; 2 : 98-106.
24. Richmond JE, Weimer RM, Jorgensen EM. An open form of syntaxin bypasses the requirement for UNC-13 in vesicle priming. *Nature* 2001 ; 412 : 338-41.
25. Shirakawa R, Higashi T, Kondo H, *et al.* Purification and functional analysis of a Rab27 effector munc 13-4 using a semi-intact platelet dense-granule secretion assay. *Meth Enzymol* 2005 ; 403 : 778-88.
26. Henter JL, Chow CB, Leung CW, Lau YL. Cytotoxic therapy for severe avian influenza A (H5N1) infection. *Lancet* 2006 ; 367 : 870-3.
27. Hsieh SM, Chang SC. Cutting edge : insufficient perforin expression in CD8<sup>+</sup> T cells in response to hemagglutinin from avian influenza (H5N1) virus. *J Immunol* 2006 ; 176 : 4530-3.

## TIRÉS À PART

G. de Saint Basile



## Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement

*Sous la direction de Thérèse Botez-Marquard et François Boller*

Les neurosciences ont connu un essor extraordinaire au cours des dernières années. Cette troisième édition revue et corrigée fait le point sur les derniers développements en la matière. Ce véritable traité aborde à la fois les aspects et outils diagnostiques, les aspects thérapeutiques et la prise en charge des patients souffrant de troubles moteurs, cognitifs et du comportement.

Chaque chapitre, écrit par des experts, nous fait découvrir les relations entre le cerveau et le comportement ainsi que les déficits cognitifs et les troubles du comportement liés à la neuropathologie et à la neuropsychiatrie.

Un excellent outil de référence spécialement conçu pour les médecins généralistes, les gériatres, les psychiatres et les neurologues.

Troisième édition • 854 pages  
125 \$ • ISBN 2-7606-1946-X

[www.pum.umontreal.ca](http://www.pum.umontreal.ca)

**Les Presses de l'Université de Montréal**